

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-158081

(43)公開日 平成11年(1999)6月15日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 38/21	A D U	A 6 1 K 37/66	A D U E
31/34	A D A	31/34	A D A
31/495		31/495	
A 6 1 M 37/00		A 6 1 M 37/00	
// A 6 1 K 9/00		A 6 1 K 9/00	V
審査請求 有 請求項の数10 O L 外国語出願 (全 18 頁)			

(21)出願番号 特願平9-343562

(22)出願日 平成9年(1997)11月7日

(71)出願人 593050301

フイズ テクノロジーズ リミテッド  
アメリカ合衆国 バージニア州 22021  
チャンティリー スウィート 100 コン  
コード パークウェイ 3810

(72)発明者 リチャード シー フイズ  
アメリカ合衆国 バージニア州 22066  
グレート フォールズ コーンウェル フ  
ァーム ロード 9320

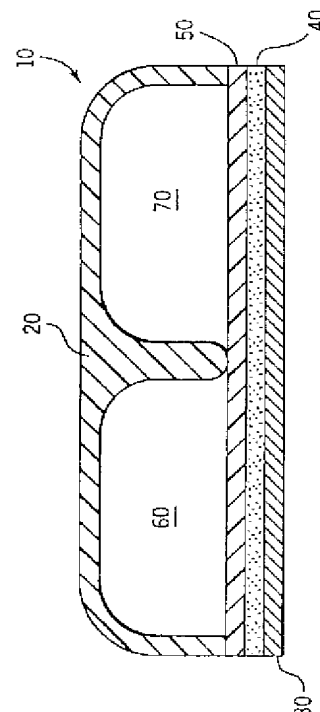
(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

(54)【発明の名称】 薬剤供給システム

(57)【要約】

【課題】 伝統的な経皮薬剤供給システムの長所を維持しつつ、薬剤を血流中に導入することなく、皮膚の種々の層に、局所的に有効に経皮供給できる薬剤供給システムを提供することにある。

【解決手段】 一種類以上の薬剤の局所的かつ皮下的な病巣内長時間投与を必要とする疾患を患う人の治療に有効な薬剤供給システム。本発明の薬剤供給システム、および長期間治療レベルのインターフェロンが供給される制御された継続的放出態様でのインターフェロンの病巣内投与を用いた結節性癌を患う人の治療方法。本発明の薬剤供給システムを用いた、或る皮膚感染症を患う人の治療方法は、長期間治療レベルの薬剤（単一または複数）が人に供給される制御された継続的放出態様で一種類以上の薬剤を局所的小よび／または皮下的投与する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 上層と、

該上層に取り付けられた制御膜であって、少なくとも1つの内部チャンバを形成する制御膜と、

該制御膜に対し着脱可能に取り付けられた下層とを有し、

前記少なくとも1つのチャンバが、癌を患う人の病巣内治療を行なうインターフェロンを収容していることを特徴とする多層経皮薬剤供給システム。

【請求項2】 前記制御膜と上層との取付け部の方が内部チャンバ間の取付け部より強力であり、このため、供給システムに加えられる圧力により、制御膜と上層との取付け部が破壊する前に、内部チャンバ間の取付け部が破壊することを特徴とする請求項1に記載の薬剤供給システム。

【請求項3】 前記インターフェロンは、人の生来の白血球インターフェロンおよび組換えインターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ 2bおよび／または2cから選択されることを特徴とする請求項1に記載の薬剤供給システム。

## 【請求項4】 上層と、

該上層に取り付けられた制御膜であって、少なくとも1つの内部チャンバを形成する制御膜と、

該制御膜に対し着脱可能に取り付けられた下層とを有し、

前記少なくとも1つのチャンバが、皮膚感染症を患う人の局所的皮下治療を行なう薬剤を収容していることを特徴とする多層経皮薬剤供給システム。

【請求項5】 前記皮膚感染症は、皮膚糸状菌症または白癬感染症であることを特徴とする請求項4に記載の薬剤供給システム。

【請求項6】 前記薬剤は、グリセオフルビン、ケトコナゾール、イントラコナゾール、またはこれらの組合せからなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の薬剤供給システム。

【請求項7】 結節性または基底細胞癌、皮膚糸状菌感染症または同類の皮膚感染症をもつ人を治療する方法において、

少なくとも1つの薬剤供給システムを人に取り付けることにより、少なくとも1つの薬剤を、局所的に、皮下的におよび／または病巣内に投与することからなり、前記薬剤供給システムが、所定時間に少なくとも1つの薬剤の有効投薬を放出することを特徴とする治療方法。

【請求項8】 人が結節性または基底細胞癌を患っており、システムが、人の生来の白血球インターフェロンおよび組換えインターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ 2bおよび／または2cから選択されたインターフェロンを投与することを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記投薬を3週間までの期間続けることを特徴とする請求項8に記載の方法。

【請求項10】 人が皮膚糸状菌感染症または同類の皮

膚感染症を患っており、薬剤が、グリセオフルビン、ケトコナゾール、イントラコナゾール、またはこれらの組合せからなる群から選択されることを特徴とする請求項9に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は薬剤供給システムに関し、より詳しくは、皮膚癌、病巣および感染症に、治療学上有効な投薬を供給するように設計された経皮薬剤供給システムおよび該システムの使用方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】この数年来、或る薬剤を、皮膚を穿刺することなく血流中に有効に導入するのに経皮薬剤供給システムが使用されている。快適性および利便性は別として、経皮薬剤供給システムは、胃腸管および供給速度の問題、および経口供給、筋内供給または静脈内供給等の伝統的な投与技術に付随する潜在的な毒性の心配を回避できる。経皮薬剤供給が身体自体の分泌系に似ているため、例えば、このような供給システムは、メラトニンその他の天然ホルモンを身体に供給するのが特に有効であることが証明されている。経皮薬剤供給には、伝統的に、表皮角質層および水損失を防止すべく応答する皮膚層を介しての薬剤（単一または複数）の血流内への搬送および皮膚を介しての物質の血流内への搬送がある。従来知られている経皮薬剤供給用具は、膜、感圧接着マトリックスおよび皮膚パッチを備えたりザーバ形用具である。

【0003】また、超音波法またはイオン導入法に関連する経皮薬剤供給用具の使用は、或る薬剤の供給を助けることが判明している。例えば、イオン導入法は、電位差を利用して、インターフェロンおよびたんぱく質分子等のイオン質薬剤を、供給システムから皮膚層を介して血流内に搬送する補助をする。また、例えば、或る皮膚癌のための病巣内投与および或る皮膚感染症のための局所的投与のような或る疾患では、特定部位への1種類以上の薬剤の継続供給により治療することが望ましい。例えば、最近では、結節性および上皮基底細胞癌（nondulcerative and superficial basal cell carcinomas、BCC）の治療には、人の生来の白血球インターフェロン（human natural leukocytic interferons、HNLI）例えば組換えインターフェロン $\alpha$ または $\beta$ 2bおよび／または2cが有効であることが判明している。伝統的治療は、癌性部位の外科的切除を必要とするが、HNLIによる癌性部位の病巣内治療は、手術および再発に付随する危険が無いかなり有効な方法であることが証明されている。

【0004】このような治療の場合の一般的な投薬は約 $1.5 \times 10^6$  IUである。これは3週間までの期間について、1週間当たり3倍の量であり、しばしば、治療のために少なくとも9回通院することを必要とする。しか

しながら、この治療法の1つの欠点は、各投薬の度に医者または他の医療従事者の関与を必要とすることである。このような医者等の関与は、費用が高みかつ煩わしいことではあるが、通院の度毎にインターフェロンは比較的多量に投薬され、従って、毒性が生じる機会および／または薬剤に対する他のマイナスの作用が増大するため、必要である。伝統的な経皮薬剤供給システムの使用は、医者その他の医療従事者の強い関与の必要性はなく、従ってこのような通院の費用および重荷を負うことはないが、皮膚の表皮角質層を介して薬剤を搬送する伝統的な経皮薬剤供給システムは、このような治療には適していない。なぜならば、インターフェロンを使用する治療は病巣内(intralesional)治療であり、本質的に全身性の治療ではないからである。

【0005】また、白癬菌症および皮膚糸状菌症のような頑強な皮膚感染症も、これを有効に治療するには、しばしば、一種類以上の薬剤の長期の局所のおよび／または皮下的投与を必要とする。しかしながら、一般に、妥協しない限り、このような感染症の治療は妨げられる。なぜならば、患者は、局所のおよび／または皮下的薬剤供給の厳格で長時間の投与スケジュールを望まないか、不可能だからである。再び指摘するが、伝統的な経皮薬剤供給システムは、このような感染症の治療をより容易にし(毎日または頻繁な投与ではなく、1週間に1回のパッチの取付けでよい)、かつより有効にする(一定の薬剤濃度が疾患部位に供給される)けれども、薬剤(単一または複数)を血流に導いてしまう点で望ましいものではない。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って、伝統的な経皮薬剤供給システムの快適で、便利でかつ供給制御性の長所を有すると共に、薬剤を血流中に導入することなく、皮膚の種々の層に、局所的に有効に経皮供給できる薬剤供給システムおよび該システムの使用方法が要望されている。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の経皮薬剤供給システムは、経皮的パッチ状用具を用いて一種類以上の薬剤の迅速で、容易でかつ正確な局所的供給を行なうことにより、従来技術に付随する上記および他の問題を解消でき、従って伝統的な経皮薬剤供給システムの快適性、利便性および速度制御性が得られると同時に、適当な治療部位に薬剤を有効に投与できかつ血流中への薬剤の導入を防止できるものである。本願明細書で使用する用語「経皮供給システム(transdermal delivery system)」とは、皮膚の幾つかの層を介して一種類以上の薬剤を搬送できるが、これらの薬剤を血流中に導入しない供給システムを意味する。本発明の経皮薬剤供給システムでは、幾つかの層を備えた経皮供給パッチが製造される。パッチの最上層は不透過性ポリマーまたは箔からなり、

パッチの頂部からの薬剤の漏洩を防止する。パッチにより供給すべき薬剤(単一または複数)を収容する1つ以上の「袋(pouches)」は、パッチの中間層の間にサンドイッチされている。パッチの下層(患者の皮膚に着脱可能に取り付けられる層)は、接着性材料からなる1つ以上の領域を有している。パッチを皮膚の適当位置に着脱可能に取り付けるには、接着性材料を露出すなわち活性化させる。薬剤の供給は、パッチが取り外されおよび／または交換されるまで、所定時間をかけて行なわれる。

10 【0008】パッチを通る薬剤の搬送は、常時行なわれる。袋(単一または複数)内の薬剤(単一または複数)の量および濃度は、薬剤(単一または複数)が患者に供給される速度を決定する。しかしながら、薬剤が、インターフェロンのように高分子量をもつ場合には、超音波またはイオン導入法を用いた補助搬送により行なうことができる。薬剤が血流中に導入されることがないように供給を行なうため、補助装置が入念に制御される。イオン導入法を用いる場合、パッチがひとたび適当位置に配置されたならば、電極を皮膚に当て、皮膚の層を通る薬剤の搬送を補助する。電極を介して皮膚に電圧を印加すると、インターフェロンの経皮供給が行なわれる。印加電圧は、薬剤が局所的、皮下的および／または病巣内に供給されるけれども、血流中には導入されないように、入念に決定されかつ調整される。薬剤は、その搬送を容易にするため、乳化するのが好ましい。

20 【0009】係属中の米国特許出願第08/616,173号に記載の新規な位置決めシステムおよび方法を使用すれば、パッチは、治療中に、患者または他の非ヘルスケアワーカーにより容易かつ適正に配置される。本発明の供給システムによる使用の容易さは、毒性をもつ機会または薬剤の比較的少量の連続的投薬に対する他のマイナスの作用が低いことと相まって、患者または他の非ヘルスケアワーカーが、伝統的な治療形態に関連して必要とされた多数回の通院を行なう必要なく、有効な治療を行なうことを可能にする。本発明はまた、薬剤の全身的吸収を弱めかつ薬剤の最適組織レベルを与えるための封入剤の使用に関する。また、本発明は、或る種の皮膚癌を患う人を治療する方法に関する。本発明の方法は、長期間治療レベルのインターフェロンが人に提供されるように、制御された継続的放出態様でインターフェロンを病巣内投与する。この方法は、上記薬剤供給システムを用いて行なうのが好ましい。このようなシステムの使用により、有効かつ便利な方法でインターフェロンを人に投与できる。

30 【0010】一実施形態では、インターフェロンは、本願に開示する薬剤供給システムにより、結節性または上皮基底細胞癌または同類の上皮腫瘍を患う人に、一定時間投与される。また、本発明は、或る皮膚感染症を患う人の治療方法に関する。本発明の方法は、薬剤の長期間治療レベルが人に提供される制御された継続的放出態様で、一種類以上の薬剤の局所のおよび／または皮下的投

与を行なう。本発明の方法は、上記薬剤供給システムを用いて実施するのが好ましい。このようなシステムの使用により、薬剤は、有効かつ便利な態様で人に投与される。更に別の実施形態では、グリセオフルビン、ケトコナゾール、イントラコナゾールまたはこれらの組合せのような一種以上種類の薬剤が、上記薬剤供給システムを介して、皮膚糸状菌症または同様の頑強な皮膚感染症を患う人に一定時間投与される。

#### 【0011】

【発明の実施の形態】本発明およびその長所をより完全に理解できるように、添付図面を参照して本発明を以下に説明する。図1を参照すると、ここには、本発明の経皮薬剤供給システム10が示されている。供給システム10は、上層20および下層30を備えた多層ポリマーパッチである。上層20は、供給システム10の頂部を通る薬剤（単一または複数）の漏洩を防止すべく、不透過性ポリマーまたは箔で作るのが好ましい。下層30は、接着性材料40の1つ以上の領域を覆うリリース（解除）シートとして機能する。供給システム10が皮膚に付着されると、下層30は皮膚に直接隣接して配置される。下層30は、シラン化ポリエステル（silanized polyester）または他の適当なリリース材料からなりかつ50〜100ミクロンの厚さを有する。他の層は、1つ以上のアクリレートポリマー材料からなる。

【0012】上層20は、第1チャンバ60および第2チャンバ70を創成するように、制御膜50にシールされている。また、上層20は、第1チャンバ60と第2チャンバ70との間よりも、上層20と制御膜50との間の方がより耐久性のあるシールが形成されるように、制御膜50に対してシールされる。制御膜50は、第1チャンバ60および第2チャンバ70の内容物が単独では透過できないようにするバリアを形成し、エチレン酢酸ビニルまたは同様の材料で作ることができる。第1チャンバ60内には、供給システム10により放出すべき薬剤が入れられる。第2チャンバ70内には、水溶液および／またはアルコール溶液等の一種以上種類の薬剤供給増強剤が入れられる。また、薬剤の全身性吸収を防止しかつ薬剤の最適組織レベルを得るため、第2チャンバ70内には、シクロデキストリンのような封入剤を入れることができる。

【0013】上記第1チャンバおよび第2チャンバは互いに隣接して配置されているけれども、図2に示すように、他の任意の適当な相対配置にすることもできる。或いは、所望ならば、単一の内部チャンバを用いることもできる。また、1つ以上の内部チャンバを形成する上層20の代わりに、供給すべき薬剤（単一または複数）を透過性ポリカーボネート膜内にシールして、圧力を加えると膜が破裂して薬剤（単一または複数）の供給を開始するように構成できる。図2には本発明の供給システム10の他の実施形態が示されており、ここでは、図1と

同じ要素は同じ参照番号で示されている。この実施形態では、第1チャンバ60と第2チャンバ70との間のシール80の一部が、上層20と底膜50との間のシールより弱く作られているため、供給システム10に加えられる圧力によりシール80が破壊され、両チャンバ60、70の内容物が混合される。

【0014】使用に際し、下層30のリリースシートを除去し、接着性材料40を人の皮膚に着脱可能に付着する。供給システム10の正確な付着位置は、係属中のFusizの米国特許出願第08/616,173号に開示されたユニークかつ新規な位置決めシステムを用いて決定する。このような位置決めシステムおよび方法を使用するため、供給システム10は、治療領域上の対応マークに整合させるべき1つ以上の消去できないマークを有している。ひとたび適正に配置されたならば、人が供給システム10に加える圧力により、第1チャンバ60と第2チャンバ70との間の弱いシールが破壊され、両チャンバの内容物が混合される。制御膜50は、第1チャンバ60または第2チャンバ70のいずれの内容物も、これらを単独では透過させないバリアとして機能するが、両内容物の混合物は制御膜50を透過でき、人への混合薬剤の供給が開始される。

【0015】供給システム10の好ましい一実施形態では、第1チャンバ60には、結節性および上皮基底細胞癌の治療を行なうための、人の生来の白血球インターフェロン、組換えインターフェロン $\alpha$ または $\beta$ 2bおよび／または2c、またはこれらの組合せが充填されている。この実施形態に使用される最適投薬範囲は、適当用量が供給される所望時間等で経験的に決定される。この実施形態では、インターフェロンは、水および無極溶剤の存在下で、ダイズ・レシチン（ホスファチジルコリン）で最初に均質化される。このマイクロエマルジョンゲルは、長くかつフレキシブルな多重分子凝塊のダイナミックネットワークから形成される。高粘度および透光性の特性から、本発明の供給システムに使用するには、レシチンのマイクロエマルジョンゲルが理想的である。なぜならば、これらは、（1）インターフェロンに可溶性があり、（2）皮膚透過増強剤として機能し、（3）天然のダイズ・レシチン、脂肪酸エステル（IPP）および水等の無害成分からなるからである。レシチンのマイクロエマルジョンゲルを作るのに、数或る中の1つの有機溶剤、好ましくはイソプロピルミリスレートおよびイソプロピルパルミチン酸塩（IPP）を使用できる。

【0016】供給システム10の他の実施形態では、第1チャンバ60は、皮膚糸状菌症または同様の皮膚感染症の治療を行なうための、グリセオフルビン、ケトコナゾール、イントラコナゾール等が充填されている。この場合にも、この実施形態の最適投薬範囲は、感染症の種類、薬剤（単一または複数）の種類またはこれらの組合せおよび治療期間に従って決定される。以上、本発明の

好ましい実施形態を添付図面に示しかつ詳細に説明したが、本発明はこれらの実施形態に制限されるものではなく、本発明の範囲から逸脱することなく、部品および構成要素の多くの変更が可能であることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による多層経皮薬剤供給システムの一実施形態を示す側面図である。

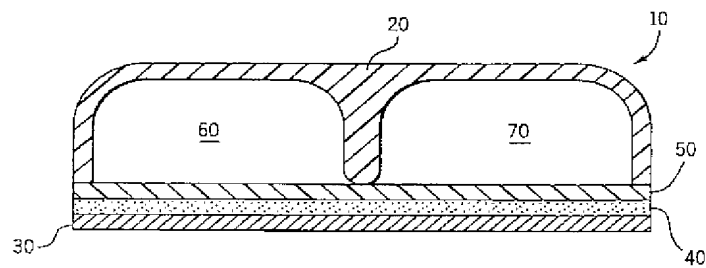
【図2】本発明による多層経皮薬剤供給システムの他の実施形態を示す側面図である。

【符号の説明】

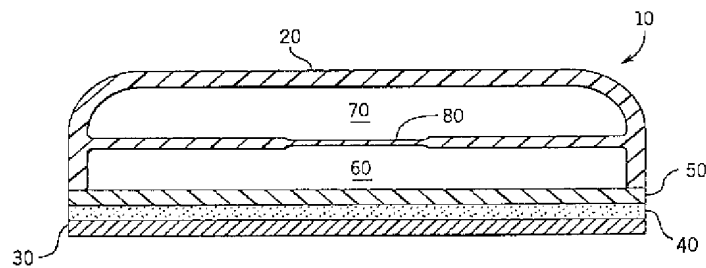
- 10 経皮薬剤供給システム
- 20 上層
- 30 下層
- 40 接着性材料
- 50 制御膜
- 60 第1チャンバ
- 70 第2チャンバ
- 80 シール

10

【図1】



【図2】



## 【外国語明細書】

**TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM****Technical Field**

The present invention relates to drug delivery systems and, more specifically, to a transdermal drug delivery system, and method of use of same, designed to deliver therapeutically effective dosages of drugs to skin cancers, lesions and infections.

**Background of the Invention**

For several years, transdermal drug delivery systems have been employed to effectively introduce certain drugs into the bloodstream through unbroken skin. Aside from comfort and convenience, transdermal systems avoid the gastrointestinal tract, the delivery rate control problems and potential toxicity concerns associated with traditional administration techniques, such as oral, intramuscular or intravenous delivery. For example, such systems have proven particularly effective in the delivery of melatonin and other natural hormones to the body, since transdermal delivery mimics the body's own system of secretion. Transdermal delivery has traditionally involved the transport of a drug or drugs across the stratum corneum, the layer of the skin responsible for preventing water loss and the transport of substances through the skin, and into the bloodstream. Transdermal devices known in the art include reservoir type devices including membranes, pressure-sensitive adhesive matrices and skin patches.

Additionally, it has been found that use of transdermal delivery devices in conjunction with ultrasound or iontophoresis aids the delivery of certain drugs. For example, iontophoresis utilizes an electric potential to assist transport of ionic drugs such as interferon, a protein molecule, from the delivery system through the layers of the skin and into the bloodstream.

It is also known that certain maladies are preferably treated with sustained delivery of one or more drugs to a specific location, such as intralesional administration for certain skin carcinomas and topical application for certain skin infections. For example, recently it has been discovered that human natural leukocytic interferons (HNLI), e.g., recombinant interferon alpha or beta 2b and/or 2c, have been effective in the treatment of nonduloulcerative and superficial basal cell carcinomas (BCC). While traditional treatment requires surgical removal of the cancerous area, intralesional treatment of the cancerous site with HNLI has been shown comparably effective without the associated risks of surgery and recurrence.

The typical dosage for such treatment is approximately  $1.5 \times 10^6$  IU, three times per week for a period of up to three weeks, often requiring at least nine visits to a physician for treatment. One disadvantage to the treatment, however, is the necessary involvement of a physician or other medical personnel with each dosage. Such involvement, while expensive and burdensome, is required since the interferon is delivered in relatively large doses upon each visit, increasing the chances for toxicity and/or other negative reactions to the drug.

While the use of a traditional transdermal delivery system would prevent the need for intensive involvement by physicians or other medical personnel and, thus, the expense and burden of such visits, traditional transdermal delivery systems, which transfer drugs across the stratum corneum layer of the skin and into the bloodstream, are not appropriate for such treatments since the treatment with interferon is intralesional and not systemic in nature.

Also, tenacious dermatological infections, such as tineas and dermatophytoses, often require prolonged topical and/or subcutaneous application of one or more drugs for

effective treatment of the infection. However, treatment of such infections is typically hampered, if not compromised, because the patient is either unwilling or unable to adhere to the rigorous and lengthy administration schedule of topical and/or subcutaneous drug delivery. Here again, while a traditional transdermal delivery system would make treatment of such infections easier (placement of a patch once a week versus daily or more frequent administration) and more effective (a more constant drug concentration is delivered to the affected area), it is not desirable to have the drug(s) passed through to the bloodstream.

Thus, a need remains for a drug delivery system and method of use of same having the comfort, convenience and delivery control advantages of a traditional transdermal system, but also offering effective transdermal delivery of a drug topically to the various layers of the skin without introduction of the drug into the bloodstream.

#### **Summary of the Invention**

The transdermal drug delivery system of the present invention overcomes the foregoing and other problems associated with the prior art by providing quick, easy and accurate local delivery of one or more drugs using a transdermal patch-like device, thus providing the comfort, convenience and control rate of a traditional transdermal system while effectively applying the drug to the appropriate area of treatment and avoiding introduction of the drug into the bloodstream. As used herein, "transdermal delivery system" shall mean a delivery system capable of transporting one or more drugs across the several layers of the skin, but not passing such drugs through to the bloodstream.

Using the transdermal drug delivery system of the present invention, a transdermal patch is manufactured having several layers. The uppermost layer of the patch



comprises an impenetrable polymer or foil, preventing loss of the drugs through the top of the patch. One or more "pouches" containing the drug(s) to be delivered by the patch are sandwiched between the middle layers of the patch. The bottom layer of the patch (the layer removably attached to the skin of a patient) includes one or more regions of an adhesive material. The adhesive material is uncovered or otherwise activated to removably attach the patch to the appropriate location of the skin. Delivery of the drugs takes place for a predetermined period of time before the patch is removed and/or replaced.

Passive transfer of drugs through the patch will occur over time. The amount and concentration of the drug(s) in the pouch(es) determine the rate at which the drug(s) will be delivered to the patient. However, if the drug has a high molecular weight, such as interferon, optimal delivery of the drug can be accomplished with assisted transfer through the use of ultrasound or iontophoresis. Assistance is carefully controlled to facilitate delivery without passage of the drug through to the bloodstream.

Utilizing iontophoresis, once the patch is placed in the appropriate location, electrodes are applied to the skin to assist in the transfer of the drug through the layers of the skin. When a voltage is applied to the skin through the electrodes, the delivery of the interferon transdermally is accomplished. The voltage supplied is carefully determined and regulated so that the drug is delivered topically, subcutaneously and/or intralesionally, but is not passed through to the bloodstream. The drug is preferably emulsified to facilitate transfer thereof.

Using the novel positioning system and method of copending U. S. Application Serial No. 08/616,173, the patch is easily and properly placed by the patient or other non-health care worker during treatment. The ease of use

associated with the delivery system of the present invention, along with the reduced chance for toxicity or other negative reaction to the relatively low, continuous dosage of the drug, allows patients or other non-health care personnel to provide effective treatment without the need for the numerous physician visits associated with traditional forms of treatment.

The present invention also pertains to the use of encapsulating agents to discourage systemic absorption of drugs and to provide optimal tissue levels of said drugs.

The present invention also pertains to a method for treating an individual having certain skin cancers. The method includes intralesional administration of interferon in a controlled, sustained release manner such that long-term therapeutic levels of interferon are provided to the individual. This method is preferably carried out using the drug delivery system described above. Using such a system, the interferon is administered to the individual in an effective and convenient manner.

In one embodiment, interferon is administered via the drug delivery system described herein to an individual having nonduloulcerative or superficial basal cell carcinomas or like epithelial tumors for a fixed period of time.

The present invention also pertains to a method of treating an individual having certain skin infections. The method includes topical and/or subcutaneous administration of one or more drugs in a controlled, sustained release manner such that long-term therapeutic levels of the drug(s) are provided to the individual. This method is preferably carried out using the drug delivery system described above. Using such a system, the drugs are administered to the individual in an effective and convenient manner.

In yet another embodiment, one or more drugs, such as griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, or combinations thereof, are administered via the drug delivery system described herein to an individual having a dermatophytosis or similar tenacious skin infection for a fixed period of time.

#### **Brief Description of the Drawings**

For a more complete understanding of the present invention and the advantages thereof, reference is now made to the following description taken in conjunction with the accompanying drawings in which:

Figure 1 is a side view of one embodiment of the multilayered transdermal drug delivery system of the present invention; and

Figure 2 is a side view of another embodiment of the multi-layered transdermal drug delivery system of the present invention.

#### **Detailed Description of the Drawings**

Referring to Figure 1, there is shown a transdermal deliver system 10 of the present invention. The delivery system 10 is a multi-layered polymeric patch including a top layer 20 and a bottom layer 30. The top layer 20 is preferably made of an impenetrable polymer or foil to prevent leakage of the drug(s) through the top portion of the delivery system 10. The bottom layer 30 acts as a release sheet which covers one or more areas of an adhesive material 40. When the delivery system 10 is attached to skin, bottom layer 30 will lie immediately adjacent to the skin. The bottom layer 30 is composed of a silanized polyester or other suitable release material and is between 50-100 microns in thickness. The other layers are composed of one or more acrylate polymeric materials.

The top layer 20 is sealed to a control membrane 50 in a way that creates a first chamber 60 and a second chamber

-7-

70. The top layer 20 is also sealed to the control membrane 50 so as to provide a more durable seal between the top layer 20 and the control membrane 50 than the seal between the first chamber 60 and the second chamber 70, the reason for which will be described below. The control membrane 50 provides a barrier to movement of contents of the first chamber 60 and the second chamber 70 alone, and may be made of ethylene vinyl acetate or similar material. In the first chamber 60, the drug to be released by the delivery system 10 is placed. Placed in the second chamber 70 are one or more drug delivery enhancers such as an aqueous and/or alcoholic solution. Additionally, an encapsulation agent, such as cyclodextrin, can be placed in the second chamber 70 to prevent systemic absorption of the drug and to provide optimal tissue levels of the drug.

Although the first and second chambers described above are located adjacent to each other, it should be noted that they might also lie one on top of the other, as shown in Figure 2, or take any other suitable relative placement. Alternatively, only one internal chamber may be used, if desired.

Additionally, instead of the top layer 20 forming one or more internal chambers, the drug(s) to be delivered can be sealed in a permeable polycarbonate film such that pressure will rupture the film and begin delivery of the drug(s).

In Figure 2, where like elements are denoted by like reference numerals, another embodiment of the delivery system 10 of the present invention is shown. In this embodiment, a portion of the seal 80 between the first chamber 60 and the second chamber 70 is made weaker than the seal between the top layer 20 and the bottom membrane 50, such that pressure applied to the delivery system 10 will cause the seal to break and the contents of the two chambers

to mix.

In use, the release sheet of the bottom layer 30 is removed and the adhesive material 40 releasably attached to the skin of an individual. The exact location for placement of the delivery system 10 preferably is determined using the unique and novel positioning system disclosed in copending U. S. Application Serial No. 08/616,173 by Fuisz. Using such a positioning system and method, the delivery system 10 includes one or more indelible marks to be aligned with corresponding marks on the area of treatment.

Once properly placed, pressure applied to the delivery system 10 by the individual will cause the weaker seal between the first chamber 60 and the second chamber 70 to break, allowing the contents of the two chambers to mix. Although the control membrane 50 acts as a barrier to either of the contents of the first chamber 60 or second chamber 70 alone, the resultant mixture will penetrate the control membrane 50 and initiate delivery of the drug mixture to the individual.

In one preferred embodiment of the delivery system 10, the first chamber 60 is filled with human natural leukocytic interferon, recombinant interferon alpha or beta 2b and/or 2c, or a combination thereof, for the treatment of noduloulcerative and superficial basal cell carcinomas. The optimum dosage range utilized with this embodiment is determined empirically such that appropriate doses are delivered for the desired period of time. In this embodiment, interferon is first homogenized with soybean lecithin (phosphatidylcholine) in the presence of water and an apolar solvent. This micro-emulsion gel is formed of a dynamic network of long and flexible multi-molecular aggregates. Characterized by high viscosity and optical transparency, the lecithin micro-emulsion gels are ideal for use with the delivery system of the present invention since:

(1) they solubilize interferon; (2) they act as a skin penetration enhancer; and (3) they are composed of harmless components such as natural soybean lecithin, fatty acid ester (IPP) and water. One of any number of organic solvents, preferably isopropyl myristate and isopropyl palmitate (IPP), can be used to prepare the lecithin micro-emulsion gels.

In another embodiment of the delivery system 10, the first chamber 60 is filled with griseofulvin, ketoconazole, intraconazole, or the like for the treatment of dermatophytosis or similar skin infections. Again, the optimum dosage range for this embodiment will be determined according to the type of infection, the type of drug(s), or combination thereof, and the treatment period.

Although preferred embodiments of the invention have been illustrated in the accompanying drawings and described in the foregoing detailed description, it will be understood that the invention is not limited to the embodiments disclosed, but is capable of numerous rearrangements and modifications of parts and elements without departing from the scope of the invention.

-10-

**I CLAIM:**

1. A multilayered dermal drug delivery system comprising:  
a top layer;  
a control membrane attached to the top layer, forming at least one internal chamber; and  
a bottom layer releasably attached to the control membrane,  
said at least one chamber containing interferon for intra-lesion treatment of an individual with carcinoma.
2. The drug delivery system of Claim 1, wherein attachment between the control membrane and the top layer is stronger than attachment between the internal chambers, such that pressure applied to the delivery system will rupture the attachment between the internal chambers before the attachment between the control membrane and the top layer ruptures.
3. The drug delivery system of Claim 1, wherein the interferon is selected from: human natural leukocytic interferon and recombinant interferon alpha, beta 2b and/or 2c.
4. A multilayered dermal drug delivery system comprising:  
a top layer;  
a control membrane attached to the top layer forming at least one internal chamber; and  
a bottom layer releasably attached to the control membrane,  
said at least one chamber containing a drug for the topical and subcutaneous treatment of an individual with a skin infection.

-11-

5. The drug delivery system of Claim 4, wherein the skin infection is a dermatophytosis or a tinea.

6. The drug delivery system of Claim 5, wherein the drug is selected from the group consisting of griseofulvin, ketoconazole, intraconazole, or combinations thereof.

7. A method for treating an individual having a nonduloulcerative or basal cell carcinoma, a dermatophytic infection, or similar skin infection comprising:  
administering at least one drug topically, subcutaneously and/or intralesionally by attachment of at least one drug delivery system to an individual, said drug delivery system releasing an effective dosage of the at least one drug for a predetermined period of time.

8. The method of Claim 7, wherein the individual has a nonduloulcerative or basal cell carcinoma and the system administers an interferon selected from: human natural leukocytic interferon and recombinant interferon alpha, beta 2b and/or 2c.

9. The method of Claim 8, wherein the dosage lasts for a period of up to three weeks.

10. The method of Claim 9, wherein the individual has a dermatophytic infection or similar skin infection and the drug is selected from the group consisting of griseofulvin, ketoconazole, intraconazole, or combinations thereof.



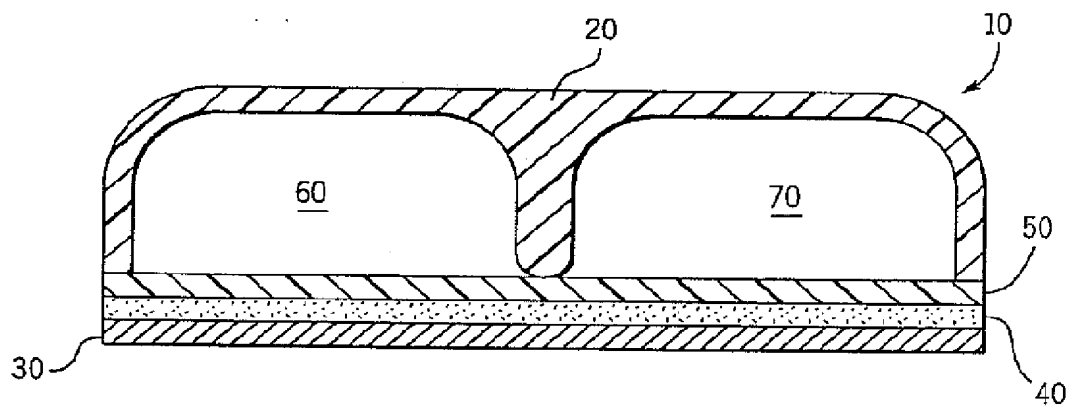


FIG. 1

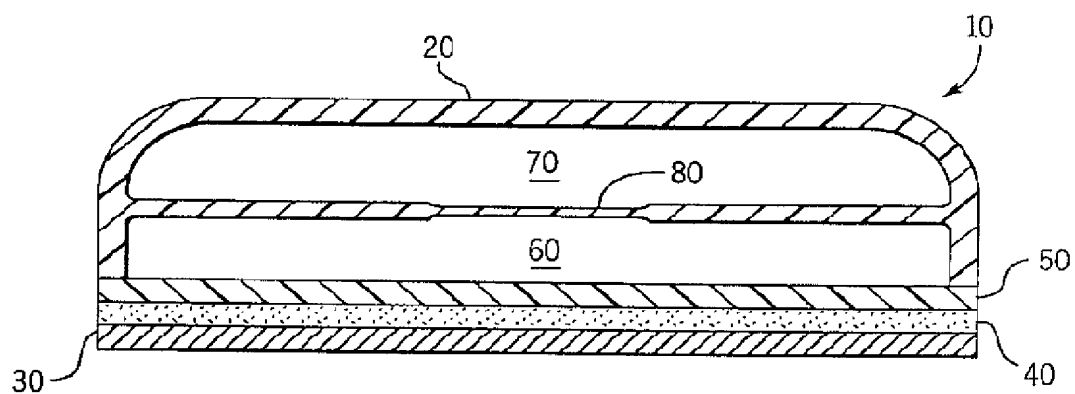


FIG. 2

**Abstract of the Disclosure**

A drug delivery system useful in treating individuals having maladies requiring topical, subcutaneous and intralesional administration of one or more drugs for a prolonged period of time. A method for treating individuals with nonduloulcerative carcinomas using the present drug delivery system and intralesional administration of interferon to such individuals in a controlled, sustained release manner such that long-term therapeutic levels of interferon are provided to the individuals. A method of treating individuals having certain skin infections using the present drug delivery system including topical and/or subcutaneous administration of one or more drugs to such individuals in a controlled, sustained release manner such that long-term therapeutic levels of the drug(s) are provided to the individuals.